

INDICE

PARTE PRIMA • FONDAMENTI CHIMICI E MOLECOLARI

1 LA VITA INIZIA CON LE CELLULE

1.1 Aspetti diversi e comuni tra le cellule 1

Tutte le cellule sono o procariotiche o eucariotiche	2
Gli organismi unicellulari possono aiutarci o danneggiarci	4
I virus sono i parassiti più elementari	6
I cambiamenti nelle cellule sono alla base dell'evoluzione	7
Anche le singole cellule possono essere sessualmente distinte	7
Noi ci sviluppiamo a partire da una singola cellula	7
Le cellule staminali, fondamentali per la formazione dei tessuti, offrono opportunità in medicina	8

1.2 Le molecole di una cellula 10

Molecole di piccole dimensioni trasferiscono energia, trasmettono segnali e sono legate a macromolecole	10
Le proteine determinano la struttura delle cellule e svolgono la maggior parte delle funzioni cellulari	10
Gli acidi nucleici contengono le informazioni codificate per fabbricare le proteine al momento giusto e al posto giusto	11
Il genoma è impaccato nei cromosomi e viene replicato durante la divisione cellulare	13
Le mutazioni possono essere vantaggiose, svantaggiose o neutrali	14

1.3 Il lavoro delle cellule 15

Le cellule costruiscono e distruggono numerose molecole e strutture	16
Le cellule animali producono il proprio ambiente esterno e gli adesivi extracellulari	17
Le cellule cambiano forma e si muovono	17
Le cellule percepiscono e inviano informazioni	18
Le cellule regolano la loro espressione genica per soddisfare le necessità di cambiamento	18
Le cellule crescono e si dividono	19
Le cellule muoiono in seguito a gravi lesioni o per un programma interno	21

1.4 Lo studio delle cellule e dei loro componenti 21

La biologia cellulare rivela le dimensioni, la forma, la localizzazione e i movimenti dei componenti cellulari	21
--	----

La biochimica e la biofisica rivelano la struttura molecolare e la natura chimica dei costituenti cellulari	23
La genetica rivela le conseguenze di geni danneggiati	24
La genomica rivela differenze nella struttura e nell'espressione di interi genomi	25
La biologia dello sviluppo rivela i cambiamenti delle proprietà delle cellule man mano che si specializzano	26
L'importanza di scegliere un organismo modello vantaggioso per la ricerca	26
Le ricerche biologiche più importanti utilizzano approcci multidisciplinari	29

1.5 Una prospettiva dell'evoluzione dal punto di vista genomico 29

Le proteine coinvolte nel metabolismo, il codice genetico e le strutture degli organelli sono quasi universali	30
Le idee di Darwin sull'evoluzione degli animali sono attinenti ai geni	30
Molti geni che controllano lo sviluppo sono incredibilmente simili nell'uomo e in altri animali	30
La medicina umana si avvale di ricerche su altri organismi	31

2 FONDAMENTI DI CHIMICA

2.1 Legami covalenti e interazioni non covalenti 34

La struttura elettronica di un atomo determina il numero e la geometria dei legami covalenti che può costituire	34
Nei legami covalenti gli elettroni non sono ugualmente condivisi	35
I legami covalenti sono molto più forti e più stabili delle interazioni non covalenti	36
Le interazioni ioniche sono attrazioni tra ioni con carica opposta	37
I legami idrogeno determinano la solubilità in acqua di molecole non cariche	38
Le interazioni di van der Waals sono determinate da dipoli temporanei	39
L'effetto idrofobico induce le molecole non polari ad aderire l'una con l'altra	39

La complementarità mediata da interazioni non covalenti permette la formazione di legami stretti e altamente specifici tra le molecole biologiche	40	La struttura primaria di una proteina è la disposizione lineare dei suoi aminoacidi	67
2.2 I costituenti chimici delle cellule	41	Le strutture secondarie sono gli elementi fondamentali dell'architettura delle proteine	68
Gli aminoacidi che compongono le proteine si differenziano solo per le catene laterali	43	Il ripiegamento completo di una catena polipeptidica determina la sua struttura terziaria	70
Per sintetizzare gli acidi nucleici vengono utilizzati cinque nucleotidi diversi	45	I diversi modi di rappresentare la conformazione delle proteine forniscono tipi di informazioni differenti	71
I monosaccaridi uniti da legami glicosidici formano polisaccaridi lineari e ramificati	46	I motivi strutturali sono combinazioni regolari delle strutture secondaria e terziaria	72
I fosfolipidi si associano mediante legami non covalenti per formare la struttura di base del doppio strato delle membrane biologiche	48	I domini strutturali e funzionali sono moduli della struttura terziaria	73
2.3 Equilibrio chimico	51	Le proteine si associano in strutture multimeriche e aggregati macromolecolari	74
Le costanti di equilibrio riflettono il grado di avanzamento di una reazione chimica	51	I membri delle famiglie proteiche hanno un progenitore evolutivo in comune	75
Nelle cellule le reazioni chimiche sono in condizioni di stato stazionario	51	3.2 Il ripiegamento delle proteine	77
Le costanti di dissociazione delle reazioni di legame riflettono l'affinità delle molecole che interagiscono	52	I legami peptidici planari limitano le forme di ripiegamento delle proteine	77
I fluidi biologici hanno caratteristici valori di pH	53	Le informazioni per il ripiegamento di una proteina sono codificate nella sua sequenza aminoacidica	77
Gli ioni idrogeno sono rilasciati dagli acidi e catturati dalle basi	53	Il ripiegamento delle proteine <i>in vivo</i> è agevolato dalle proteine chaperon	78
I tamponi mantengono costante il pH dei fluidi intracellulari ed extracellulari	54	Proteine ripiegate in modo anomalo sono coinvolte nelle malattie	80
2.4 Energetica biochimica	56	3.3 Funzione delle proteine	81
Nei sistemi biologici sono importanti varie forme di energia	56	Le funzioni della maggior parte delle proteine dipendono dalle risposte a specifici ligandi	81
Le cellule possono convertire l'energia da una forma all'altra	56	Gli enzimi sono catalizzatori molto efficienti e specifici	82
La variazione di energia libera determina la direzione di una reazione chimica	57	Sul sito attivo di un enzima si legano i substrati e avviene la catalisi	83
Il valore di ΔG° di una reazione può essere calcolato dalla sua K_{eq}	58	Le serina proteasi dimostrano come funziona il sito attivo di un enzima	85
La velocità di una reazione dipende dall'energia di attivazione necessaria per promuovere i reagenti in uno stato di transizione	58	In una comune via metabolica gli enzimi sono spesso associati l'uno con l'altro	88
La vita dipende dall'accoppiamento di reazioni chimiche energeticamente sfavorevoli con reazioni energeticamente favorevoli	59	Enzimi definiti motori molecolari convertono l'energia in movimento	88
L'idrolisi di ATP rilascia considerevoli quantità di energia libera e alimenta molti processi cellulari	59	3.4 Funzione delle proteine di regolazione I: degradazione delle proteine	90
L'ATP si forma durante la fotosintesi e la respirazione	61	La regolazione della sintesi e della degradazione delle proteine è una proprietà fondamentale delle cellule	90
NAD ⁺ e FAD accoppiano molte reazioni biologiche di ossidazione e riduzione	61	Il proteasoma è un apparato molecolare complesso utilizzato per degradare le proteine	90
■ VERIFICA DEI CONCETTI	63	L'ubiquitina marca le proteine citosoliche che devono essere degradate nei proteasomi	92
■ BIBLIOGRAFIA	64	3.5 Funzione delle proteine di regolazione II: modificazioni non covalenti e covalenti	93
3 STRUTTURA E FUNZIONE DELLE PROTEINE		Il legame non covalente permette la regolazione allosterica o cooperativa delle proteine	93
3.1 La struttura gerarchica delle proteine	67		

Il legame non covalente di calcio e GTP è ampiamente utilizzato come interruttore allosterico per controllare l'attività delle proteine	94	I radioisotopi sono strumenti indispensabili per individuare le molecole biologiche	103
Fosforilazione e defosforilazione regolano covalentemente l'attività delle proteine	95	Esperimenti di marcatura e rivelazione delle molecole marcate con isotopi radioattivi	105
Il taglio proteolitico attiva o disattiva irreversibilmente alcune proteine	95	La spettrometria di massa permette di determinare la massa e la sequenza delle proteine	106
Regolazioni più complesse: il controllo della localizzazione e della concentrazione delle proteine	96	La struttura primaria delle proteine può essere determinata con metodi chimici e dedotta dalle sequenze geniche	108
3.6 Purificazione, identificazione e caratterizzazione delle proteine	96	La conformazione delle proteine può essere determinata con sofisticati metodi fisici	108
La centrifugazione può separare particelle e molecole di massa o densità differenti	97	3.7 Proteomica	110
L'elettroforesi permette di separare le molecole sulla base del rapporto carica:massa	98	La proteomica è lo studio di tutte le proteine o di un grande gruppo di esse in un sistema biologico	111
La cromatografia liquida permette di separare le proteine sulla base della massa, della carica o dell'affinità di legame	100	Le moderne tecniche di spettrometria di massa sono fondamentali per l'analisi proteomica	111
Dosaggi immunologici ed enzimatici altamente specifici possono rivelare singole proteine	101	— Prospettive future	112
		■ VERIFICA DEI CONCETTI	114
		■ ANALISI DEI DATI	114
		■ BIBLIOGRAFIA	115

PARTE SECONDA • GENETICA E BIOLOGIA MOLECOLARE

4 MECCANISMI FONDAMENTALI DI GENETICA MOLECOLARE		L'RNA messaggero porta l'informazione presente nel DNA sotto forma di un codice a tre lettere	135
4.1 La struttura degli acidi nucleici	120	Il ripiegamento strutturale del tRNA promuove le proprie funzioni decodificanti	137
Un filamento di acido nucleico è costituito da un polimero lineare dotato di direzionalità	121	Fra i codoni e gli anticodoni si formano spesso appaiamenti non standard	138
Il DNA nativo è costituito da una doppia elica di filamenti complementari e antiparalleli	121	Gli amminoacidi sono attivati quando legati covalentemente al proprio tRNA	139
I due filamenti che formano una doppia elica di DNA possono separarsi in maniera reversibile	123	4.4 Fasi della sintesi proteica nei ribosomi	140
Lo stress torsionale nel DNA è rimosso da enzimi specifici	125	I ribosomi sono macchinari molecolari deputati alla sintesi delle proteine	140
Diversi tipi di RNA mostrano varie conformazioni che riflettono la loro funzione	126	Il metionil-tRNA ^{Met} riconosce il codone AUG d'inizio	141
4.2 La trascrizione di geni codificanti proteine e la formazione di mRNA funzionali	127	La traduzione inizia solitamente dal primo AUG presente all'estremità 5' di un mRNA	142
Il filamento di DNA stampo è trascritto in un RNA complementare per mezzo della RNA polimerasi	128	Durante l'allungamento della catena polipeptidica ogni amminoacil-tRNA si muove lungo i tre siti ribosomiali	143
Gli stadi della trascrizione	129	La terminazione della traduzione avviene grazie a fattori di rilascio quando il ribosoma raggiunge un codone di stop	145
Struttura delle RNA polimerasi	130	L'efficienza della traduzione è incrementata dai poliribosomi e da un rapido riciclo dei ribosomi	147
L'organizzazione dei geni è diversa tra organismi procariotici ed eucariotici	130	4.5 La replicazione del DNA	148
Gli mRNA precursori degli eucarioti sono elaborati in modo da formare mRNA funzionali	132	La DNA polimerasi richiede un innesco (primer) per iniziare il processo replicativo	148
Lo splicing alternativo degli RNA aumenta il numero di proteine espresse da un singolo gene eucariotico	133	Il DNA a doppia elica viene svolto e la sintesi dei filamenti figli avviene nella forca di replicazione del DNA	148
4.3 La decodifica degli mRNA da parte dei tRNA	134		

Numerose proteine partecipano al processo di replicazione del DNA	150	Mutazioni condizionali possono essere usate per studiare geni essenziali nel lievito	180
La replicazione del DNA di solito procede in modo bidirezionale da ogni origine di replicazione	152	Le mutazioni letali recessive nei diploidi possono essere identificate attraverso incrocio e mantenute negli eterozigoti	181
4.6 La riparazione e la ricombinazione del DNA	154	Il test di complementazione stabilisce se differenti mutazioni recessive appartengono allo stesso gene	182
Le DNA polimerasi introducono errori di copiatura che però possono correggere	154	I doppi mutanti sono utili per stabilire l'ordine in cui le proteine funzionano	182
Il danno del DNA da radiazione e da agenti chimici può portare alla formazione di mutazioni	154	La soppressione genica e la letalità sintetica possono rivelare proteine interagenti o dotate di funzioni ridondanti	184
Sistemi di escissione e riparazione del DNA ad alta fedeltà riconoscono e riparano il DNA danneggiato	155	I geni possono essere identificati grazie alla loro posizione di mappa sul cromosoma	184
Il sistema di escissione delle basi ripara gli appaiamenti errati T-G e le basi danneggiate	156	5.2 Clonaggio del DNA e sua caratterizzazione	187
Il sistema di escissione può riparare appaiamenti errati e piccole inserzioni o delezioni	156	Gli enzimi di restrizione e le DNA ligasi consentono l'inserimento dei frammenti di DNA nei vettori di clonaggio	187
Il sistema di escissione dei nucleotidi ripara gli addotti chimici che distorcono la conformazione normale del DNA	157	I vettori plasmidici di <i>E. coli</i> sono adatti per il clonaggio di singoli frammenti di DNA	189
Due sistemi utilizzano la ricombinazione per riparare le rotture a doppio filamento nel DNA	158	Le librerie di cDNA rappresentano le sequenze dei geni codificanti le proteine	190
La ricombinazione omologa può riparare i danni del DNA e generare diversità genetica	159	I cDNA ottenuti attraverso la trascrizione inversa di mRNA cellulari possono essere clonati per generare librerie di cDNA	191
Le rotture a doppio filamento sono riparate dalla ricombinazione omologa	161	Le librerie di cDNA possono essere vagliate per ibridazione con sonde oligonucleotidiche	192
4.7 I virus: i parassiti del sistema genetico della cellula	163	Le librerie genomiche di lievito possono essere costruite utilizzando vettori navetta e vagliate mediante complementazione funzionale	193
Nella maggioranza dei casi i virus hanno una gamma ristretta di ospiti	163	L'elettroforesi su gel permette di separare il frammento clonato di DNA dal vettore in cui esso è inserito	194
I capsidi virali sono costituiti da una serie ripetuta di una o poche proteine	164	Le molecole clonate di DNA possono essere rapidamente sequenziate con il metodo dei nucleotidi dideoossi terminatori di catena	195
I virus possono essere isolati come cloni e contati mediante un saggio di formazione delle placche	164	La reazione a catena della polimerasi (PCR) amplifica una sequenza specifica di DNA a partire da una miscela complessa	198
La crescita litica del virus porta alla morte delle cellule ospiti	164	5.3 Uso dei frammenti clonati di DNA per studiare l'espressione genica	202
Il DNA virale si può integrare nel genoma della cellula ospite nei casi di crescita non litica del virus	167	Le tecniche di ibridazione permettono di individuare specifici frammenti di DNA e mRNA attraverso l'uso di sonde di DNA	202
— Prospettive future	169	I DNA microarray possono essere utilizzati per valutare simultaneamente l'espressione di molti geni	204
■ VERIFICA DEI CONCETTI	170	L'analisi di raggruppamento (<i>cluster</i>) dei risultati ottenuti da molteplici esperimenti d'espressione consente di identificare geni che sono coregolati	205
■ ANALISI DEI DATI	171	I sistemi di espressione in <i>E. coli</i> permettono la produzione di elevate quantità di proteine a partire dai geni clonati	206
■ BIBLIOGRAFIA	172	Uso di vettori d'espressione plasmidici in cellule animali	207
5 TECNICHE DI GENETICA MOLECOLARE			
5.1 Analisi genetica delle mutazioni per l'identificazione e lo studio dei geni	176		
Alleli dominanti e recessivi hanno generalmente effetti opposti sulla funzione genica	176		
La segregazione delle mutazioni in esperimenti di incrocio rivela la loro dominanza o recessività	178		

5.4 Identificazione e mappatura dei geni malattia nell'uomo	210	L'impronta del DNA (DNA fingerprinting) dipende dalle differenze di lunghezza delle sequenze semplici di DNA	239
Molte malattie ereditarie seguono uno dei tre pattern principali di segregazione genetica	211	Il DNA spaziatore non classificato occupa una porzione significativa del genoma	239
I polimorfismi del DNA sono usati per la mappatura e il linkage delle mutazioni umane	212	6.3 Elementi di DNA trasponibili (mobili)	240
Gli studi di linkage consentono di mappare un gene malattia con una risoluzione di 1 cM	213	Il movimento di elementi mobili coinvolge un intermedio a DNA o RNA	240
Ulteriori approcci sono necessari per localizzare e clonare il gene malattia	214	I trasposoni a DNA sono presenti nei procarioti e negli eucarioti	241
Molte malattie ereditarie sono causate da difetti genetici multipli	215	I retrotrasposoni tipo LTR si comportano come retrovirus intracellulare	243
5.5 Inattivazione della funzione di geni specifici negli eucarioti	216	I retrotrasposoni non-LTR traspongono mediante un meccanismo differente	246
I geni selvatici di lievito possono essere sostituiti per ricombinazione omologa con alleli mutati	217	Il DNA genomico porta anche altri RNA retrotrasposti	248
La trascrizione di geni posti a valle di un promotore regolato può essere controllata sperimentalmente	218	Gli elementi del DNA mobile hanno influenzato significativamente l'evoluzione	249
Geni specifici possono essere inattivati permanentemente nella linea germinale di topo	218	6.4 I DNA degli organelli	251
Attraverso la ricombinazione nelle cellule somatiche è possibile inattivare i geni in modo tessuto-specifico	219	I mitocondri contengono molteplici molecole di DNA mitocondriale (mtDNA)	251
Gli alleli dominanti negativi possono inibire funzionalmente alcuni geni	220	L'mtDNA è ereditato per via citoplasmatica	252
L'interferenza da RNA (RNAi) determina inattivazione genica attraverso la distruzione del corrispondente mRNA	221	Dimensione, struttura e capacità codificante dell'mtDNA variano enormemente fra i vari organismi	252
— Prospettive future	224	I prodotti dei geni mitocondriali non sono esportati	254
■ VERIFICA DEI CONCETTI	224	I mitocondri si sono evoluti da un singolo evento endosimbiotico che ha coinvolto un batterio del tipo <i>Rickettsia</i>	254
■ ANALISI DEI DATI	225	Il codice genetico mitocondriale differisce da quello nucleare	254
■ BIBLIOGRAFIA	226	Mutazioni nel DNA mitocondriale causano nell'uomo diverse malattie genetiche	255
6 GENI, GENOMICA E CROMOSOMI		I cloroplasti contengono grandi molecole di DNA spesso codificanti varie centinaia di proteine	256
6.1 La struttura dei geni eucariotici	229	6.5 Genomica: analisi a livello globale della struttura e dell'espressione dei geni	257
La maggior parte dei geni eucariotici contiene introni e produce mRNA che codificano proteine singole	230	Le sequenze depositate nelle banche dati aiutano a capire le funzioni di geni e proteine nuove	257
Le unità trascrizionali dei genomi eucariotici possono essere semplici o complesse	231	Il confronto di sequenze simili presenti in diverse specie aiuta a stabilire le relazioni evolutive fra le proteine	259
I geni che codificano proteine possono essere unici o appartenere a una famiglia genica	233	Identificare i geni presenti nelle sequenze del genoma	260
I prodotti genici che devono essere espressi ad alto livello sono codificati da copie multiple del gene	235	Il numero di geni del genoma di un organismo che codificano proteine non è direttamente connesso alla complessità biologica	260
I geni che non codificano le proteine codificano RNA funzionali	235	I polimorfismi di un singolo nucleotide (SNP) e le variazioni del numero di copie geniche sono elementi determinanti per le differenze fra gli individui di una specie	261
6.2 Organizzazione cromosomica dei geni e del DNA non codificante	236	6.6 Organizzazione strutturale dei cromosomi eucariotici	262
I genomi di molti organismi contengono un'elevata quantità di DNA non codificante	236	La cromatina esiste in forme estese e condensate	263
Molte sequenze semplici di DNA sono concentrate in specifiche regioni cromosomiche	237	Le modificazioni delle code istoniche controllano la condensazione e la funzione della cromatina	265

L'inattivazione del cromosoma X nelle femmine dei mammiferi	268	Gli elementi regolatori dei promotori eucariotici si possono trovare molto vicini al sito d'inizio della trascrizione o a molte chilobasi da esso	294
Le proteine non istoniche forniscono l'impalcatura strutturale per l'organizzazione delle lunghe anse cromatiniche	269	Tre polimerasi eucariotiche catalizzano la formazione di RNA differenti	295
Altre proteine non istoniche regolano la trascrizione e la replicazione	272	La subunità maggiore della RNA polimerasi II presenta una ripetizione essenziale nel dominio carbossi-terminale	298
6.7 Morfologia ed elementi funzionali dei cromosomi eucariotici	273	La RNA polimerasi II inizia la trascrizione da sequenze di DNA corrispondenti al cappuccio al 5' degli mRNA	298
Il numero, le dimensioni e la forma dei cromosomi metafasici sono specie-specifici	273	7.3 Sequenze regolatrici presenti nei geni che codificano le proteine	299
Durante la metafase i cromosomi possono essere distinti tra loro grazie a colorazioni cromosomiche e al loro pattern di bandeggio	274	La TATA box, gli iniziatori e le isole CpG funzionano negli eucarioti come promotori	299
Il "chromosome painting" e il sequenziamento del DNA rivelano l'evoluzione dei cromosomi	275	Gli elementi prossimali del promotore contribuiscono a regolare i geni eucariotici	300
I cromosomi politenici interfascici sono dovuti ad amplificazione genica	276	Gli enhancer distali stimolano spesso la trascrizione mediata dalla RNA polimerasi II	302
Tre elementi funzionali sono necessari per la replicazione e l'eredità stabile dei cromosomi	276	La maggior parte dei geni eucariotici è regolata da molteplici elementi di controllo della trascrizione	303
Le sequenze centromeriche variano enormemente in lunghezza	278	7.4 Attivatori e repressori della trascrizione	304
L'aggiunta di sequenze telomeriche da parte della telomerasi previene l'accorciamento dei cromosomi	279	I saggi di footprinting e di mobilità nel gel aiutano a determinare le interazioni DNA-proteina	304
— Prospettive future	281	Gli attivatori sono proteine modulari composte da domini funzionali distinti e in grado di promuovere la trascrizione	307
■ VERIFICA DEI CONCETTI	282	I repressori inibiscono la trascrizione e dal punto di vista funzionale sono l'inverso degli attivatori	308
■ ANALISI DEI DATI	283	I domini di legame al DNA possono essere classificati in numerosi tipi strutturali	309
■ BIBLIOGRAFIA	283	La trascrizione è regolata da domini di attivazione e repressione strutturalmente diversi	312
7 CONTROLLO TRASCRIZIONALE DELL'ESPRESSIONE GENICA		Le interazioni dei fattori di trascrizione aumentano le opzioni di controllo genico	312
7.1 Controllo dell'espressione genica nei batteri	288	Complessi multiproteici si formano sugli enhancer	314
L'inizio della trascrizione da parte della RNA polimerasi batterica richiede l'associazione con un fattore sigma	288	7.5 Inizio della trascrizione mediata dalla RNA polimerasi II	315
L'inizio della trascrizione dell'operone <i>lac</i> può essere represso o attivato	288	I fattori generali di trascrizione posizionano la RNA polimerasi II al sito d'inizio e assistono l'inizio della trascrizione	315
Piccole molecole regolano l'espressione di molti geni batterici attraverso attivatori e repressori che legano il DNA	290	L'assemblaggio sequenziale delle proteine <i>in vitro</i> forma il complesso Pol II di preinizio della trascrizione	316
L'inizio della trascrizione in alcuni promotori richiede fattori sigma alternativi	290	L'inizio della trascrizione <i>in vivo</i> da parte della Pol II necessita di proteine aggiuntive	317
La trascrizione mediata da σ^{54} -RNA polimerasi è controllata da attivatori che si legano lontano dal promotore	290	7.6 Meccanismi molecolari di repressione e attivazione trascrizionale	318
Molte delle risposte batteriche agli stimoli ambientali sono controllate da sistemi di regolazione a due componenti	291	La formazione dell'eterocromatina silenzia l'espressione genica nei telomeri, vicino ai centromeri e in altre regioni	318
7.2 Controllo dei geni eucariotici e RNA polimerasi	294	I repressori possono guidare la deacetilazione e la metilazione degli istoni in geni specifici	322

Gli attivatori possono guidare l'acetilazione e la metilazione di geni specifici	325	Durante lo splicing, gli snRNA si appaiano al pre-mRNA	352
I fattori di rimodellamento della cromatina aiutano ad attivare o reprimere la trascrizione	326	Gli spliceosomi, complessi derivati dall'assemblaggio di snRNP e pre-mRNA, eseguono le reazioni di splicing	352
Le modificazioni istoniche possono variare in modo significativo per quanto riguarda la loro stabilità	326	L'allungamento della catena di RNA da parte della RNA polimerasi II è accoppiato alla presenza dei fattori di maturazione dell'RNA	354
Il complesso mediatore forma un ponte molecolare fra i domini di attivazione e la Pol II	327	Le proteine SR contribuiscono alla definizione dell'esone nei lunghi pre-mRNA	354
La trascrizione di molti geni necessita del legame e della funzione ordinata di attivatori e coattivatori	328	L'autosplicing degli introni di gruppo II fornisce indizi su come si sono evoluti gli snRNA	356
Il sistema dei due ibridi di lievito sfrutta la flessibilità dell'attivatore per identificare i cDNA che codificano proteine che interagiscono fra loro	329	Il taglio al 3' e la poliadenilazione dei pre-mRNA sono fenomeni strettamente associati	357
7.7 Regolazione dell'attività dei fattori di trascrizione	331	Esonucleasi nucleari degradano l'RNA che è eliminato dai pre-mRNA	358
Tutti i recettori nucleari condividono un dominio strutturale comune	332	8.2 Regolazione dello splicing dei pre-mRNA	359
Gli elementi di risposta dei recettori nucleari contengono ripetizioni invertite o dirette	332	Lo splicing alternativo è il meccanismo principale di regolazione della maturazione dell'mRNA	359
Il legame dell'ormone al recettore nucleare regola la sua attività come un fattore di trascrizione	333	Una cascata di eventi regolati di splicing dell'RNA controlla il differenziamento sessuale in <i>Drosophila</i>	360
7.8 Regolazione dell'allungamento e della terminazione della trascrizione	334	I repressori e gli attivatori dello splicing controllano lo splicing nei siti alternativi	361
La trascrizione del genoma di HIV è regolata da un meccanismo di antiterminazione	335	L'RNA editing altera le sequenze di alcuni pre-mRNA	363
Lo stallo della RNA polimerasi negli elementi prossimali dei promotori si verifica in quei geni che sono indotti rapidamente	336	8.3 Trasporto degli mRNA attraverso l'involucro nucleare	364
7.9 Altri sistemi di trascrizione eucariotica	336	I complessi del poro nucleare controllano l'importazione e l'esportazione dal nucleo	364
L'inizio della trascrizione da parte della Pol I e della Pol III è analogo a quello della Pol II	336	I pre-mRNA dello spliceosoma non sono esportati fuori dal nucleo	367
I DNA dei mitocondri e dei cloroplasti sono trascritti da RNA polimerasi organello-specifiche	338	La proteina REV di HIV regola il trasporto degli mRNA virali che non subiscono splicing	368
— Prospettive future	338	8.4 Meccanismi citoplasmatici di controllo post-trascrizionale	369
■ VERIFICA DEI CONCETTI	340	I microRNA reprimono la traduzione di mRNA specifici	370
■ ANALISI DEI DATI	340	L'interferenza da RNA induce la degradazione di mRNA perfettamente complementari	372
■ BIBLIOGRAFIA	342	La poliadenilazione citoplasmatica promuove la traduzione di alcuni mRNA particolari	373
8 CONTROLLO POST-TRASCRIZIONALE DELL'ESPRESSIONE GENICA		Diversi meccanismi sono impiegati per degradare gli mRNA nel citoplasma	375
8.1 Maturazione dei pre-mRNA eucariotici	345	La sintesi proteica può essere globalmente regolata	376
Il cappuccio al 5' è aggiunto all'RNA nascente subito dopo l'inizio della trascrizione	347	Proteine che legano specifiche sequenze negli RNA controllano la traduzione di specifici mRNA	379
Un diverso set di proteine con domini di legame all'RNA conservati si associa ai pre-mRNA	348	Meccanismi di sorveglianza impediscono la traduzione di mRNA erroneamente maturati	380
Lo splicing degli RNA avviene in corrispondenza di brevi sequenze conservate dei pre-mRNA mediante due reazioni di transesterificazione	349	La localizzazione degli mRNA permette la produzione di proteine in specifiche regioni del citoplasma	381
		8.5 Maturazione degli rRNA e dei tRNA	382
		I geni dei pre-RNA funzionano come organizzatori nucleolari e sono simili in tutti gli eucarioti	382
		I piccoli RNA nucleolari partecipano alla maturazione dei pre-rRNA	383

Gli introni autocatalitici di gruppo I sono stati i primi esempi di RNA catalitico	386
I pre-tRNA subiscono estese modificazioni nel nucleo	387
I corpi nucleari sono domini del nucleo funzionalmente specializzati	388

— Prospettive future	390
■ VERIFICA DEI CONCETTI	391
■ ANALISI DEI DATI	392
■ BIBLIOGRAFIA	393

PARTE TERZA • STRUTTURA E FUNZIONE DELLA CELLULA

9 VISUALIZZAZIONE, FRAZIONAMENTO E COLTIVAZIONE DELLE CELLULE

9.1 Gli organelli della cellula eucariotica	397
La membrana plasmatica ha molte funzioni comuni in tutte le cellule	397
Gli endosomi assumono macromolecole solubili dall'esterno della cellula	398
I lisosomi sono organelli acidi che contengono un insieme di enzimi degradativi	399
I perossisomi degradano gli acidi grassi e i composti tossici	400
Il reticolo endoplasmatico è una rete di membrane interne interconnesse	401
Il complesso di Golgi elabora e smista le proteine secretorie e di membrana	401
I vacuoli vegetali immagazzinano piccole molecole e permettono alla cellula di allungarsi velocemente	402
Il nucleo contiene il genoma a DNA, l'apparato di sintesi a RNA e una matrice fibrosa	403
I mitocondri sono i principali siti di produzione di ATP nelle cellule aerobiche non fotosintetiche	403
I cloroplasti contengono compartimenti interni nei quali avviene la fotosintesi	404
9.2 Microscopia ottica: visualizzazione della struttura cellulare e localizzazione delle proteine all'interno delle cellule	405
La risoluzione del microscopio ottico è di circa 0,2 µm	405
La microscopia a contrasto di fase e quella a contrasto di interferenza differenziale visualizzano le cellule vive non colorate	407
La microscopia a fluorescenza può localizzare e quantificare molecole specifiche nelle cellule	408
Espressione di proteine fluorescenti in cellule ed organismi vivi	408
La visualizzazione dei dettagli subcellulari spesso richiede che i campioni siano fissati, sezionati e colorati	410
La microscopia a immunofluorescenza può rivelare specifiche proteine in cellule fissate	411
La microscopia confocale e la microscopia a deconvoluzione permettono la visualizzazione di oggetti tridimensionali	412
La grafica e l'informatica hanno trasformato la microscopia moderna	413

9.3 Microscopia elettronica: metodi e applicazioni	414
La risoluzione della microscopia elettronica è notevolmente superiore a quella della microscopia ottica	414
La microscopia crioelettronica permette di visualizzare particelle senza fissazione o colorazione	415
La microscopia elettronica di oggetti ricoperti con metalli può rivelare caratteristiche della superficie delle cellule e delle loro componenti	416
9.4 Purificazione degli organelli subcellulari	417
La rottura delle cellule libera i loro organelli e altre componenti	418
I diversi organelli possono essere separati mediante centrifugazione	418
Gli anticorpi specifici per gli organelli sono utili per ottenere preparazioni altamente purificate	419
9.5 Isolamento, coltivazione e differenziamento delle cellule dei metazoi	420
La citofluorimetria di flusso separa tipi cellulari differenti	421
Per la coltivazione delle cellule animali sono necessari mezzi ricchi di nutrienti e superfici solide particolari	422
Le colture di cellule primarie possono essere utilizzate per studiare il differenziamento cellulare	423
Le colture cellulari primarie e i ceppi cellulari hanno una durata di vita limitata	423
Le cellule trasformate possono crescere in coltura indefinitamente	423
Alcune linee cellulari si differenziano in coltura	424
Le cellule ibride definite ibridomi producono notevoli quantità di anticorpi monoclonali	426
Il mezzo HAT viene comunemente usato per isolare le cellule ibride	429
— Prospettive future	430
■ VERIFICA DEI CONCETTI	431
■ ANALISI DEI DATI	432
■ BIBLIOGRAFIA	432
■ ESPERIMENTO CLASSICO 9.1	
<i>La purificazione degli organelli subcellulari</i>	434

10 STRUTTURA DELLE MEMBRANE BIOLOGICHE

10.1 Membrane biologiche: composizione lipidica e organizzazione strutturale	438
I fosfolipidi formano spontaneamente doppi strati	438
I doppi strati fosfolipidici formano un compartimento sigillato che delimita uno spazio acquoso interno	440
Le membrane biologiche contengono tre principali classi di lipidi	442
La maggior parte dei lipidi e molte proteine si muovono lateralmente nelle membrane biologiche	443
La composizione lipidica influenza le proprietà fisiche delle membrane	444
I foglietti esoplasmatico e citosolico della membrana hanno una composizione lipidica diversa	446
Il colesterolo e gli sfingolipidi si aggregano con proteine specifiche in microdomini di membrana	447
10.2 Membrane biologiche: componenti proteici e funzioni fondamentali	448
Le proteine interagiscono con le membrane in tre modi diversi	448
La maggior parte delle proteine transmembrana è dotata di α -eliche che attraversano la membrana	449
I filamenti β multipli delle porine formano "barili" che attraversano la membrana	451
Le catene idrocarburiche legate covalentemente ancorano alcune proteine alla membrana	452
Tutte le proteine e i glicolipidi transmembrana sono orientati asimmetricamente nel doppio strato	453
I motivi che legano i lipidi favoriscono lo smistamento delle proteine periferiche alla membrana	454
Le proteine possono essere rimosse dalle membrane mediante detergenti o soluzioni saline concentrate	454
10.3 Fosfolipidi, sfingolipidi e colesterolo: sintesi e movimento intracellulare	456
La sintesi degli acidi grassi è mediata da diversi enzimi importanti	457
Piccole proteine citosoliche favoriscono il movimento degli acidi grassi	457
L'incorporazione degli acidi grassi nei lipidi di membrana si verifica sulle membrane degli organelli	457
Le flippasi spostano i fosfolipidi da un foglietto di membrana a quello opposto	458
Il colesterolo è sintetizzato da enzimi presenti nel citosol e nelle membrane dell'RE	459
Il colesterolo e i fosfolipidi sono trasportati tra gli organelli con diversi meccanismi	459
— Prospettive future	461
■ VERIFICA DEI CONCETTI	462
■ ANALISI DEI DATI	463
■ BIBLIOGRAFIA	463

11 TRASPORTO DI IONI E PICCOLE MOLECOLE ATTRAVERSO LA MEMBRANA

11.1 Veduta d'insieme del trasporto di membrana	467
Solo le piccole molecole idrofobiche possono attraversare la membrana per diffusione semplice	467
Proteine di membrana mediano il trasporto della maggior parte delle molecole e di tutti gli ioni attraverso le membrane biologiche	467
11.2 Proteine di uniporto per il trasporto del glucosio e dell'acqua	469
Diverse proprietà permettono di distinguere il trasporto per uniporto dalla diffusione semplice	469
Le proteine di uniporto GLUT1 trasportano glucosio nella maggior parte delle cellule dei mammiferi	470
Il genoma umano codifica una famiglia di proteine GLUT per il trasporto di zuccheri	471
Le proteine di trasporto possono essere studiate sperimentalmente incorporandole in membrane artificiali e in cellule	472
La pressione osmotica determina i flussi di acqua attraverso le membrane	472
Le acquaporine aumentano la permeabilità delle membrane cellulari all'acqua	473
11.3 Pompe ATP-dipendenti e ambiente ionico intracellulare	476
Le diverse classi di pompe mostrano caratteristiche proprietà strutturali e funzionali	476
Le pompe ioniche ATP-dipendenti generano e mantengono i gradienti ionici attraverso le membrane cellulari	477
Il rilassamento muscolare dipende da proteine Ca^{2+} ATPasi che pompano gli ioni Ca^{2+} dal citosol al reticolo sarcoplasmatico	478
La calmodulina regola le pompe Ca^{2+} ATPasi della membrana plasmatica che controllano le concentrazioni citosoliche di ioni Ca^{2+}	480
La Na^+/K^+ ATPasi mantiene le concentrazioni intracellulari di Na^+ e K^+ nelle cellule animali	481
Le H^+ ATPasi di classe V acidificano il lume di vacuoli e lisosomi	482
Le permeasi dei batteri sono proteine ABC che permettono a questi microrganismi di assumere varie sostanze nutritive dall'ambiente	483
Nei mammiferi una cinquantina di trasportatori ABC svolgono diversi e importanti ruoli fisiologici a livello di cellule e organi	484
Alcune proteine ABC permettono i movimenti a flip-flop dei fosfolipidi e di altri substrati liposolubili da un foglietto all'altro della membrana	485
11.4 Canali ionici passivi e potenziale di riposo della membrana	487
Il flusso selettivo di ioni genera una differenza di potenziale elettrico attraverso la membrana	487

Il potenziale di membrana nelle cellule animali dipende in larga misura dal flusso di ioni potassio attraverso i canali passivi della membrana a riposo	489	La velocità della glicolisi è regolata per far fronte alle richieste cellulari di ATP	513
I canali ionici contengono un filtro di selettività formato da segmenti transmembrana molto conservati	489	In condizioni anaerobiche avviene la fermentazione del glucosio	514
La tecnica di patch clamp permette di misurare il flusso ionico attraverso singoli canali	492	In condizioni aerobiche, i mitocondri ossidano efficientemente il piruvato e generano ATP (stadi II-IV)	516
Nuovi canali ionici possono essere caratterizzati combinando la tecnica di espressione in ovociti di anfibio con quella di patch clamp	493	I mitocondri sono organelli dinamici con due membrane distinte strutturalmente e funzionalmente	516
L'entrata di ioni Na ⁺ nelle cellule dei mammiferi è un processo accompagnato da una variazione negativa di energia libera (ΔG)	493	Nello stadio II, il piruvato è ossidato a CO ₂ e vengono prodotti elettroni ad alta energia immagazzinati in coenzimi ridotti	518
11.5 Cotrasporto tramite proteine di simporto e di antiporto	494	I trasportatori della membrana mitocondriale interna contribuiscono a mantenere le appropriate concentrazioni di NAD ⁺ e NADH nel citosol e nella matrice mitocondriale	520
Nelle cellule animali i sistemi di simporto accoppiati all'Na ⁺ trasportano amminoacidi e glucosio contro gradiente di concentrazione	495	L'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi genera ATP	521
La struttura delle proteine di simporto dei batteri rivela il meccanismo di legame dei substrati	496	L'ossidazione degli acidi grassi nei perossisomi non è accompagnata dalla generazione di ATP	522
Una proteina di antiporto del Ca ²⁺ dipendente dall'Na ⁺ espelle ioni Ca ²⁺ dalle cellule muscolari cardiache	496	12.2 La catena di trasporto degli elettroni e la generazione della forza proton motrice	524
Diverse proteine di cotrasporto sono coinvolte nella regolazione del pH citosolico	497	Il trasporto degli elettroni è un processo graduale che, passo dopo passo, permette un rilascio molto efficiente dell'energia contenuta nel NADH e nel FADH ₂	524
Una proteina con presunta funzione di scambio cationico gioca un ruolo cruciale nell'evoluzione della pigmentazione della pelle nell'uomo	498	Il trasporto degli elettroni nei mitocondri è accoppiato al pompaggio di protoni	524
Numerose proteine di trasporto permettono ai vacuoli vegetali di accumulare metaboliti e ioni	499	Flusso di elettroni dal FADH ₂ e dal NADH all'O ₂ attraverso quattro complessi proteici multimerici	526
11.6 Trasporto transepiteliale	500	I potenziali di riduzione dei trasportatori di elettroni favoriscono il flusso degli elettroni dal NADH all'O ₂	530
Per trasportare glucosio e amminoacidi attraverso gli epitelii sono necessarie diverse proteine di trasporto	500	Esperimenti con complessi purificati hanno chiarito la stechiometria del pompaggio di protoni	531
La semplice terapia di reidratazione dipende dal gradiente osmotico generato dall'assorbimento di glucosio e Na ⁺	501	Il ciclo Q aumenta il numero di protoni traslocati quando gli elettroni fluiscono attraverso il complesso III	532
Le cellule parietali acidificano i contenuti dello stomaco e mantengono a valori neutri il pH citosolico	501	Nei mitocondri la forza proton motrice è dovuta prevalentemente ad un gradiente di voltaggio attraverso la membrana interna	533
— Prospettive future	503	I sottoprodotti del processo di trasporto degli elettroni possono danneggiare le cellule	534
■ VERIFICA DEI CONCETTI	503	12.3 Sfruttamento della forza proton motrice per i processi che richiedono energia	535
■ ANALISI DEI DATI	504	Il meccanismo di sintesi dell'ATP è comune a batteri, mitocondri e cloroplasti	536
■ BIBLIOGRAFIA	505	L'ATP sintasi è formata da due complessi proteici multimerici chiamati F ₀ e F ₁	537
■ ESPERIMENTO CLASSICO 11.1 <i>La scoperta casuale del trasporto attivo</i>	507	La rotazione della subunità γ di F ₁ , indotta dal flusso di protoni attraverso F ₀ , alimenta la sintesi di ATP	538
12 ENERGETICA CELLULARE		Lo scambio ATP-ADP attraverso la membrana mitocondriale interna è sostenuto dalla forza proton motrice	540
12.1 Tappe iniziali del catabolismo del glucosio e degli acidi grassi: glicolisi e ciclo dell'acido citrico	511		
Durante la glicolisi (stadio I), il glucosio è convertito in piruvato ad opera di enzimi citosolici	512		

La velocità di ossidazione mitocondriale dipende normalmente dai livelli di ADP	541
I mitocondri del tessuto adiposo bruno utilizzano la forza proton motrice per generare calore	542
12.4 Fotosintesi e pigmenti fotoassorbenti	543
La fotosintesi nelle piante avviene sulle membrane tilacoidi dei cloroplasti	543
Tre dei quattro stadi della fotosintesi avvengono solo in condizioni di luce	544
Ogni fotone possiede una determinata quantità di energia	545
I fotosistemi contengono un centro di reazione associato a complessi specializzati di raccolta della luce	546
Il trasporto degli elettroni dalla clorofilla <i>a</i> eccitata del centro di reazione genera una separazione di carica	547
L'antenna interna e i complessi di raccolta della luce aumentano l'efficienza della fotosintesi	547
12.5 Analisi molecolare dei fotosistemi	549
Il singolo fotosistema dei batteri purpurei genera una forza proton motrice ma non O ₂	549
I cloroplasti contengono due fotosistemi funzionalmente e spazialmente distinti	551
Il flusso lineare di elettroni attraverso i due fotosistemi PSII e PSI genera una forza proton motrice, O ₂ e NADPH	552
Sulla superficie luminale del centro di reazione del PSII è presente un complesso che sviluppa ossigeno	553
Le cellule utilizzano vari meccanismi per proteggersi dalle specie reattive dell'ossigeno durante il trasporto fotoindotto degli elettroni	554
Il flusso ciclico di elettroni attraverso il PSI genera una forza proton motrice ma non produce né NADPH né O ₂	555
Le attività relative dei fotosistemi I e II sono regolate	556
12.6 Metabolismo dell'anidride carbonica (CO₂) durante la fotosintesi	558
Rubisco catalizza la fissazione di CO ₂ nello stroma del cloroplasto	558
La sintesi del saccarosio a partire dalla CO ₂ fissata è completata nel citosol	560
La luce e la rubisco attivasi stimolano la fissazione della CO ₂	560
La fotorespirazione, un processo in competizione con la fotosintesi, è ridotta nelle piante che fissano la CO ₂ tramite la via C ₄	560
— Prospettive future	563
■ VERIFICA DEI CONCETTI	563
■ ANALISI DEI DATI	564
■ BIBLIOGRAFIA	565
13 TRASFERIMENTO DELLE PROTEINE NELLE MEMBRANE E NEGLI ORGANELLI	
13.1 Traslocazione delle proteine secretorie attraverso la membrana dell'RE	570
Una sequenza segnale N-terminale idrofobica indirizza le proteine secretorie nascenti all'RE	572
La traslocazione cotraduzionale è innescata da due proteine che idrolizzano il GTP	573
Il passaggio dei polipeptidi in allungamento attraverso il traslocone è alimentato dall'energia liberata durante la traduzione	574
L'idrolisi dell'ATP alimenta la traslocazione post-traduzionale di alcune proteine secretorie nel lievito	576
13.2 Inserimento delle proteine nella membrana dell'RE	578
Diverse classi topologiche di proteine integrali di membrana sono sintetizzate sull'RE	578
Sequenze interne di arresto del trasferimento e sequenze del segnale di ancoraggio determinano la topologia delle proteine ad attraversamento singolo	579
Le proteine transmembrana ad attraversamento multiplo hanno più sequenze topogeniche interne	581
Alcune proteine della superficie cellulare sono legate alla membrana da un'ancora fosfolipidica	583
La topologia di una proteina di membrana può essere spesso dedotta dalla sua sequenza	583
13.3 Modificazioni, ripiegamento e controllo di qualità delle proteine nell'RE	585
Un oligosaccaride preformato <i>N</i> -legato viene aggiunto a molte proteine nell'RE ruvido	585
Le catene laterali degli oligosaccaridi possono favorire il ripiegamento e la stabilità delle glicoproteine	586
I legami disolfuro sono formati e riarrangiati da proteine presenti nel lume dell'RE	588
Il ripiegamento e l'assemblaggio delle proteine sono favoriti dalle chaperon e da altre proteine dell'RE	589
Le proteine non correttamente ripiegate nell'RE inducono l'espressione di catalizzatori del ripiegamento proteico	590
Le proteine non assemblate o mal ripiegate sono spesso trasportate dall'RE al citosol per essere degradate	591
13.4 Smistamento delle proteine ai mitocondri e ai cloroplasti	592
Sequenze segnale anfipatiche N-terminali indirizzano le proteine alla matrice mitocondriale	593
Per l'importazione di proteine nei mitocondri sono necessari recettori sulla membrana esterna e trasloconi in entrambe le membrane	594

Studi con proteine chimeriche mostrano importanti caratteristiche dell'ingresso delle proteine nei mitocondri	596	14.2 Meccanismi molecolari del traffico vescicolare	624
Per l'ingresso delle proteine nei mitocondri sono necessari tre apporti di energia	597	L'assemblaggio di un rivestimento proteico promuove la formazione della vescicola e la scelta delle molecole di carico	624
Le proteine sono avviate ai compartimenti submitocondriali attraverso più tipi di segnali e vie	598	Un gruppo conservato di proteine interruttore GTPasiche controlla l'assemblaggio di diversi rivestimenti vescicolari	626
L'indirizzamento delle proteine nello stroma dei cloroplasti è simile all'importazione delle proteine nella matrice mitocondriale	601	Le sequenze di indirizzamento nelle proteine di carico stabiliscono specifici contatti molecolari con le proteine di rivestimento	627
Le proteine sono indirizzate alle membrane tilacoidi mediante meccanismi analoghi a quelli della traslocazione attraverso la membrana interna dei batteri	601	Le Rab GTPasi controllano l'aggancio delle vescicole alle membrane bersaglio	628
13.5 Smistamento delle proteine perossisomiali	603	Serie complementari di proteine SNARE mediano la fusione delle vescicole con le membrane bersaglio	629
Recettori citosolici indirizzano le proteine con una sequenza SKL C-terminale all'interno della matrice perossisomiale	603	La dissociazione dei complessi SNARE dopo la fusione della membrana è alimentata dall'idrolisi di ATP	630
Le proteine della membrana e della matrice perossisomiale sono incorporate attraverso vie differenti	604	14.3 Stadi precoci della via secretoria	631
13.6 Trasporto all'interno e all'esterno del nucleo	606	Le vescicole COPII mediano il trasporto di proteine dall'RE all'apparato di Golgi	632
Molecole grandi e piccole entrano ed escono dal nucleo attraverso i complessi del poro nucleare	606	Le vescicole COPI mediano il trasporto retrogrado all'interno del Golgi e da questo indietro all'RE	633
Le importine trasportano nel nucleo le proteine che contengono segnali di localizzazione nucleare	607	Il trasporto anterograde attraverso il Golgi si realizza tramite la maturazione delle cisterne	634
Le esportine trasportano fuori dal nucleo proteine contenenti segnali di esportazione nucleare	609	14.4 Stadi tardivi della via secretoria	636
La maggior parte degli mRNA sono esportati dal nucleo attraverso un meccanismo Ran-indipendente	611	Le vescicole rivestite di clatrina e/o le proteine adattatrici mediano diverse tappe del trasporto	637
— Prospettive future	612	La dinamina è necessaria per il distacco delle vescicole di clatrina	638
VERIFICA DEI CONCETTI	613	I residui del mannosio 6-fosfato indirizzano le proteine solubili ai lisosomi	639
ANALISI DEI DATI	614	Lo studio delle malattie di deposito lisosomiale ha permesso di identificare i componenti fondamentali della via di smistamento lisosomiale	641
BIBLIOGRAFIA	615	L'aggregazione delle proteine nel reticolo <i>trans</i> del Golgi potrebbe avere una funzione nel processo di smistamento delle proteine alle vescicole secretorie regolate	641
14 TRAFFICO VESCICOLARE, SECREZIONE ED ENDOCITOSI		Alcune proteine subiscono elaborazioni proteolitiche dopo aver lasciato il <i>trans</i> del Golgi	642
14.1 Tecniche per lo studio della via secretoria	620	Nelle cellule polarizzate le proteine di membrana sono smistate alla regione apicale o basolaterale attraverso diverse vie	642
Il trasporto di una proteina attraverso la via secretoria può essere analizzato nelle cellule viventi	620	14.5 Endocitosi mediata da recettore	645
L'impiego di mutanti di lievito ha permesso di definire le principali tappe del trasporto vescicolare e molti componenti coinvolti	621	Le cellule assumono i lipidi dal sangue sotto forma di grandi e ben definiti complessi lipoproteici	647
Gli studi del trasporto in sistemi acellulari consentono di distinguere le singole tappe del trasporto vescicolare	623	I recettori per le lipoproteine a bassa densità e altri ligandi contengono segnali di smistamento che li indirizzano verso l'endocitosi	648
		Il pH acido degli endosomi tardivi provoca la dissociazione della maggior parte dei complessi recettore-ligando	649
		La via endocitotica fornisce il ferro alle cellule senza dissociare il complesso recettore-trasferrina negli endosomi	650

14.6 Smistamento delle proteine di membrana e di materiale citosolico ai lisosomi	652	I secondi messaggeri veicolano e amplificano i segnali emessi da molti recettori	675
Gli endosomi multivescicolari segregano le proteine di membrana destinate alla membrana lisosomiale dalle proteine destinate alla degradazione lisosomiale	652		
I retrovirus gemmano dalla membrana plasmatica attraverso un processo simile alla formazione degli endosomi multivescicolari	654		
— Prospettive future	656		
■ VERIFICA DEI CONCETTI	657		
■ ANALISI DEI DATI	658		
■ BIBLIOGRAFIA	659		
■ ESPERIMENTO CLASSICO 14.1 <i>Seguire una proteina fuori dalla cellula</i>	661		
15 SEGNALE CELLULARE I: TRADUZIONE DEL SEGNALE E RISPOSTE CELLULARI A BREVE TERMINE			
15.1 Dal segnale extracellulare alla risposta cellulare	665		
Le cellule segnale producono e liberano molecole segnale	665		
Le molecole segnale possono agire localmente o a distanza	665		
Le molecole segnale si legano e attivano i recettori sulle cellule bersaglio	666		
15.2 La caratterizzazione dei recettori della superficie cellulare	668		
I recettori proteici si uniscono a specifici ligandi	668		
La costante di dissociazione è una misura dell'affinità di legame di un recettore per il suo ligando	668		
I saggi di legame permettono di individuare i recettori e di determinarne l'affinità per i ligandi	669		
La massima risposta cellulare a una molecola segnale solitamente non richiede l'attivazione di tutti i recettori	670		
La sensibilità di una cellula ai segnali esterni è determinata dal numero di recettori di superficie e dalla loro affinità per il ligando	671		
È possibile purificare i recettori mediante tecniche che sfruttano l'affinità	672		
Spesso si utilizza l'espressione di recettori da geni clonati	672		
15.3 Componenti di vie della segnalazione intracellulare con un grado elevato di conservazione	673		
Le proteine che si legano al GTP sono spesso utilizzate come interruttori acceso-spento	674		
Praticamente tutte le vie di segnalazione utilizzano proteina chinasi e proteina fosfatasi	674		
		15.4 Componenti generali dei sistemi recettoriali accoppiati a proteine G	676
		I recettori accoppiati a proteine G formano un'ampia famiglia i cui componenti sono diversificati ma condividono caratteri strutturali e funzionali	677
		I recettori accoppiati a proteine G attivano lo scambio del GTP con il GDP sulla subunità α di una proteina G trimerica	678
		Proteine G differenti sono attivate da recettori GPCR diversi e regolano, a loro volta, proteine effettrici diverse	680
		15.5 Recettori accoppiati a proteine G che regolano canali ionici	681
		I recettori dell'acetilcolina del muscolo cardiaco attivano una proteina G che fa aprire canali del K^+	682
		La luce attiva le rodopsine accoppiate a G_{ot}	682
		L'attivazione della rodopsina induce la chiusura di canali ionici controllati dal cGMP	684
		I bastoncelli si adattano alle variazioni del livello di luce ambientale a causa della fosforilazione dell'opsina e del suo legame con l'arrestina	686
		15.6 Recettori accoppiati a proteine G che attivano o inibiscono l'adenilato ciclasi	687
		L'adenilato ciclasi è stimolata o inibita dai diversi complessi recettore-ligando	687
		Studi strutturali hanno chiarito in che modo la $G_{\text{os}} \cdot \text{GTP}$ si lega all'adenilato ciclasi attivandola	688
		Il cAMP attiva la proteina chinasi A liberandone le subunità catalitiche	689
		Il metabolismo del glicogeno è regolato dall'attivazione della proteina chinasi A indotta da ormoni	689
		L'attivazione della proteina chinasi A mediata dal cAMP provoca risposte differenti in cellule diverse	690
		L'amplificazione del segnale è un fenomeno comune a molte vie di segnalazione	691
		Vari meccanismi sopprimono la segnalazione dei recettori accoppiati a proteine G	692
		Gli effetti del cAMP sono localizzati in specifiche regioni della cellula da proteine di ancoraggio	693
		15.7 Recettori accoppiati a proteine G che attivano la fosfolipasi C	695
		Alcuni derivati fosforilati dell'inositolo sono importanti secondi messaggeri	695
		La liberazione di ioni calcio dal reticolo endoplasmatico è innescata dall' IP_3	696
		Il complesso Ca^{2+} /calmodulina media molte risposte delle cellule a segnali esterni	697
		Il diacilglicerolo (DAG) attiva la proteina chinasi C, che regola molte altre proteine	698

Il rilassamento della muscolatura liscia indotto dal segnale è mediato da una proteina chinasi G attivata dal cGMP	698	Alcuni domini conservati sono importanti per il legame di proteine della trasduzione del segnale ai recettori attivati	726
15.8 Risposte integrate delle cellule a influenze ambientali	699	La sottoregolazione della segnalazione RTK si basa sull'endocitosi e sulla degradazione nei lisosomi	727
L'integrazione di più secondi messaggeri regola la glicogenolisi	699	16.4 L'attivazione delle vie della Ras e delle MAP chinasi	728
L'azione congiunta dell'insulina e del glucagone mantiene stabile il livello ematico del glucosio	700	La Ras, una proteina interruttore con attività di GTPasi, passa ciclicamente da uno stato attivo a uno stato inattivo	729
— Prospettive future	702	I recettori tirosina chinasi sono legati alla Ras tramite proteine adattatrici	729
■ VERIFICA DEI CONCETTI	703	Studi di genetica in <i>Drosophila</i> hanno portato all'identificazione di proteine chiave della trasduzione del segnale della via Ras/MAP chinasi	729
■ ANALISI DEI DATI	704	Il legame della proteina Sos provoca nella Ras inattiva un cambiamento della conformazione che la rende attiva	732
■ BIBLIOGRAFIA	704	I segnali passano dalla Ras attivata a una cascata di proteina chinasi	732
■ ESPERIMENTO CLASSICO 15.1		La MAP chinasi regola l'attività di molti fattori di trascrizione che controllano geni della risposta precoce	735
<i>Gli albori della trasduzione del segnale: stimolazione della sintesi di cAMP da parte del GTP</i>	706	Nelle vie relative alla coniugazione del lievito, recettori accoppiati a proteine G trasmettono segnali alla MAP chinasi	735
16 SEGNALAZIONE CELLULARE II: VIE DI SEGNALAZIONE CHE CONTROLLANO L'ATTIVITÀ DEI GENI		Le proteine impalcatura tengono separate le varie vie basate su MAP chinasi nelle cellule eucariotiche	736
16.1 I recettori dei TGFβ e l'attivazione diretta di proteine Smad	711	La via Ras/MAP chinasi può indurre risposte cellulari diverse	738
Una molecola segnale TGF β si genera in seguito al taglio di un precursore inattivo	711	16.5 I fosfoinositidi come trasduttori del segnale	739
I recettori dei TGF β furono identificati grazie alla radiomarcatura	713	La fosfolipasi C γ è attivata da alcuni RTK e recettori di citochine	739
I recettori dei TGF β attivati fosforilano i fattori di trascrizione Smad	713	Il reclutamento della PI 3 chinasi verso i recettori stimolati da ormoni porta alla sintesi di fosfatidilinositoli fosforilati	739
Circuiti a retroazione negativa regolano la segnalazione TGF β /Smad	714	L'accumulo di fosfatidilinositoli 3-fosfato nella membrana plasmatica ha come effetto l'attivazione di varie chinasi	739
La perdita della segnalazione indotta dal TGF β svolge un ruolo chiave nel cancro	715	La forma attivata della proteina chinasi B induce diverse risposte cellulari	740
16.2 I recettori delle citochine e la via JAK/STAT	715	La via della PI 3 chinasi è soggetta a regolazione negativa da parte della fosfatasi PTEN	741
Le citochine influenzano lo sviluppo di molti tipi cellulari	715	16.6 L'attivazione della trascrizione genica da parte di recettori di superficie con sette segmenti transmembrana	742
I recettori delle citochine hanno una struttura simile e attivano vie di segnalazione simili	716	La CREB collega il cAMP e la proteina chinasi A (PKA) all'attivazione della trascrizione genica	743
Le chinasi JAK attivano fattori di trascrizione STAT	717	L'arrestina legata a GPCR attiva varie cascate di chinasi	743
Studi genetici di complementazione hanno rivelato che le proteine JAK e STAT trasducono il segnale lanciato dalle citochine	719	I segnali Wnt innescano la liberazione di un fattore di trascrizione da un complesso proteico del citosol	743
La segnalazione avviata dai recettori delle citochine è regolata da segnali negativi	721		
Un recettore mutante dell'eritropoietina, che non può essere inattivato, ha come effetto un numero di eritrociti superiore al normale	722		
16.3 I recettori tirosina chinasi	723		
L'unione del ligando provoca la fosforilazione e l'attivazione della chinasi intrinseca degli RTK	723		
In alcuni carcinomi mammari si verifica una sovrespressione dell'HER2, un recettore tirosina chinasi	725		

La segnalazione Hedgehog libera dalla repressione i geni bersaglio	745		
16.7 Vie che comportano un taglio proteolitico indotto dal segnale	748		
La degradazione di una proteina inibitrice attiva i fattori di trascrizione NF- κ B	748		
Il Notch attivato dal ligando subisce due tagli proteolitici che liberano un fattore di trascrizione	749		
Le metalloproteasi della matrice catalizzano il taglio e la liberazione di molte proteine segnale dalla superficie cellulare	751		
Un taglio non appropriato del precursore della proteina amiloide può portare al morbo di Alzheimer	752		
La proteolisi intramembrana regolata della SREBP libera un fattore di trascrizione la cui azione è di conservare il livello di colesterolo e di fosfolipidi	753		
— Prospettive future	755		
■ VERIFICA DEI CONCETTI	756		
■ ANALISI DEI DATI	757		
■ BIBLIOGRAFIA	758		
17 IL MOVIMENTO E L'ORGANIZZAZIONE DELLE CELLULE I: I MICROFILAMENTI			
17.1 I microfilamenti e le strutture di actina	763		
L'actina è una proteina antica, abbondante e altamente conservata	764		
I monomeri di G-actina si assemblano in lunghi polimeri elicoidali di F-actina	764		
La F-actina ha una polarità strutturale e funzionale	765		
17.2 Il comportamento dinamico dei filamenti di actina	766		
<i>In vitro</i> , la polimerizzazione dell'actina avviene in tre tappe	766		
I filamenti di actina si allungano più velocemente alle estremità (+) che alle estremità (-)	767		
Il ricambio a mulinello dei filamenti di actina è accelerato dalla profilina e dalla cofilina	769		
La timosina- β_4 fornisce una riserva di actina per la polimerizzazione	770		
Le proteine incappuccianti bloccano l'assemblaggio e il disassemblaggio a livello delle estremità dei filamenti di actina	770		
17.3 I meccanismi di assemblaggio dei filamenti di actina	771		
Le formine assemblano filamenti non ramificati	771		
Il complesso Arp2/3 nuclea l'assemblaggio di filamenti ramificati	772		
I movimenti intracellulari possono essere alimentati dalla polimerizzazione dell'actina	774		
Le tossine che modificano il pool di monomeri di actina sono un valido strumento per studiare il comportamento dinamico dell'actina	776		
17.4 L'organizzazione delle strutture cellulari basate sull'actina	776		
Le proteine che formano legami crociati organizzano i filamenti di actina in fasci e reti di filamenti	776		
Le proteine adattatrici attaccano i filamenti di actina alla membrana	778		
17.5 Le miosine: i motori proteici associati ai filamenti di actina	780		
Le miosine hanno domini della testa, del collo e della coda con funzioni distinte	780		
Le miosine formano una grande famiglia di motori proteici meccanico-chimici	782		
Le modificazioni conformazionali della testa della miosina accoppiano l'idrolisi di ATP al movimento	785		
Le teste delle miosine si muovono con passi successivi lungo i filamenti di actina	785		
La miosina V cammina lungo un filamento di actina spostando prima una testa e poi l'altra	786		
17.6 I movimenti alimentati dalla miosina	788		
I filamenti spessi di miosina e i filamenti sottili di actina scorrono l'uno sull'altro durante la contrazione dei muscoli scheletrici	788		
La struttura del muscolo scheletrico viene mantenuta da proteine stabilizzanti e da proteine impalcatura	789		
La contrazione dei muscoli scheletrici è regolata dal Ca^{2+} e da proteine che si legano all'actina	790		
Nelle cellule non muscolari l'actina e la miosina II formano fasci contrattili	791		
Meccanismi dipendenti dalla miosina regolano la contrazione nelle fibrocellule muscolari lisce e nelle cellule non muscolari	791		
Le vescicole legate alla miosina V vengono trasportate lungo filamenti di actina	793		
17.7 La migrazione cellulare: la trasmissione di segnali e la chemiotassi	795		
La migrazione cellulare coordina la generazione di forze con l'adesione cellulare e il riciclo di membrane	795		
La Cdc42, la Rac e la Rho, piccole proteine che si legano al GTP, controllano l'organizzazione dell'actina	797		
La migrazione cellulare comporta la regolazione coordinata della Cdc42, della Rac e della Rho	799		
Le cellule in migrazione sono guidate da molecole chemiotattiche	800		
I gradienti chemiotattici causano differenze nei livelli di fosfoinositidi tra la parte anteriore e quella posteriore di una cellula	801		
— Prospettive future	802		
■ VERIFICA DEI CONCETTI	803		
■ ANALISI DEI DATI	804		
■ BIBLIOGRAFIA	805		
■ ESPERIMENTO CLASSICO 17.1			
Esaminando la contrazione muscolare	807		

18 IL MOVIMENTO E L'ORGANIZZAZIONE DELLE CELLULE II: I MICROTUBULI E I FILAMENTI INTERMEDI		
18.1 La struttura e l'organizzazione dei microtubuli	810	
Le pareti dei microtubuli sono strutture polarizzate costruite a partire da dimeri di $\alpha\beta$ -tubulina	811	
I microtubuli si assemblano a partire dagli MTOC formando strutture diverse	812	
18.2 Il comportamento dinamico dei microtubuli	815	
I microtubuli sono strutture dinamiche a causa della differente cinetica di polimerizzazione delle loro estremità	815	
Singoli microtubuli mostrano instabilità dinamica	816	
L'assemblaggio localizzato e il meccanismo di "ricerca e cattura" contribuiscono a organizzare i microtubuli	818	
I farmaci che influenzano la polimerizzazione della tubulina sono utili sia come strumenti sperimentali che per curare alcune malattie	818	
18.3 La regolazione della struttura e del comportamento dinamico dei microtubuli	819	
I microtubuli sono stabilizzati da proteine che si associano alle loro pareti e alle loro estremità	819	
I microtubuli vengono disassemblati da proteine che si legano alle loro estremità e da proteine di frammentazione	820	
18.4 Le chinesine e le dineine: i motori proteici associati ai microtubuli	821	
Gli organelli all'interno degli assoni vengono trasportati lungo i microtubuli in entrambe le direzioni	821	
La chinesina-1 alimenta il trasporto assonico anterogrado delle vescicole verso l'estremità (+) dei microtubuli	822	
Le chinesine formano una grande famiglia di proteine che svolgono varie funzioni	824	
La chinesina-1 è un motore molto operativo	824	
I motori dineinici trasportano organelli verso l'estremità (-) dei microtubuli	827	
Le chinesine e le dineine cooperano nel trasporto intracellulare di organelli	828	
18.5 Le ciglia e i flagelli: le strutture di superficie basate sui microtubuli	830	
Le ciglia e i flagelli degli eucarioti contengono lunghe doppiette di microtubuli, unite da ponti laterali formati da motori dineinici	830	
Il battito delle ciglia e dei flagelli è prodotto dallo scorrimento controllato delle doppiette esterne di microtubuli	831	
Il trasporto intraflagellare sposta materiali avanti e indietro lungo ciglia e flagelli	831	
Le anomalie del trasporto intraflagellare causano malattie influenzando le ciglia sensoriali primarie	832	
18.6 La mitosi	834	
La mitosi può essere suddivisa in sei fasi	834	
I centrosomi si duplicano in una fase precoce del ciclo cellulare in preparazione della mitosi	836	
Il fuso mitotico è formato da tre classi di microtubuli	836	
L'instabilità dinamica dei microtubuli aumenta enormemente durante la mitosi	837	
Durante la mitosi i microtubuli vanno incontro al ricambio a mulinello	837	
Il cinetocore cattura i microtubuli e contribuisce al trasporto dei cromosomi	837	
I cromosomi duplicati vengono allineati da motori proteici e dal ricambio a mulinello dei microtubuli	839	
L'anafase A sposta i cromosomi verso i poli mediante l'accorciamento dei microtubuli	841	
Durante l'anafase B, i poli si separano mediante l'azione combinata di due chinesine e di una dineina	841	
Ulteriori meccanismi contribuiscono alla formazione del fuso	841	
La citochinesi divide in due la cellula duplicata	841	
Durante la mitosi le cellule vegetali riorganizzano i loro microtubuli e costruiscono una nuova parete cellulare	843	
18.7 I filamenti intermedi	844	
I filamenti intermedi si assemblano a partire da subunità dimeriche	845	
Le proteine dei filamenti intermedi vengono espresse in modo tessuto-specifico	845	
I filamenti intermedi sono dinamici	847	
Le mutazioni delle lamine e delle cheratine causano molte malattie	848	
18.8 La coordinazione e la cooperazione tra gli elementi citoscheletrici	849	
Le proteine associate ai filamenti intermedi contribuiscono all'organizzazione cellulare	849	
Microfilamenti e microtubuli cooperano nel trasporto dei melanosomi	850	
La Cdc42 coordina microtubuli e microfilamenti durante la migrazione cellulare	850	
— Prospettive future	851	
■ VERIFICA DEI CONCETTI	852	
■ ANALISI DEI DATI	852	
■ BIBLIOGRAFIA	853	
19 L'INTEGRAZIONE DELLE CELLULE NEI TESSUTI		
19.1 Le adesioni cellula-cellula e cellula-matrice: una visione d'insieme	857	

Le molecole di adesione cellulare si legano l'una all'altra e a proteine intracellulari	857	Il collagene fibrillare viene secreto e assemblato in fibrille fuori dalla cellula	879
La matrice extracellulare partecipa all'adesione, alla segnalazione e ad altre funzioni	859	I collagene di tipo I e II si associano ai collagene non fibrillari per formare strutture differenti	881
La comparsa di molecole di adesione versatili ha permesso l'evoluzione di diversi tessuti animali	861	I proteoglicani e i loro GAG costituenti svolgono diverse funzioni nell'ECM	882
19.2 Le giunzioni cellula-cellula e cellula-ECM e le loro molecole di adesione	862	Lo ialuronano resiste alla compressione, facilita la migrazione cellulare e conferisce alla cartilagine le proprietà di gel	884
Le cellule epiteliali hanno superfici apicale, laterale e basale distinte	862	Le fibronectine uniscono le cellule alla matrice, influenzando la forma, il differenziamento e il movimento cellulare	885
Molte interazioni cellula-cellula e cellula-ECM sono mediate da tre tipi di giunzioni	863	19.5 Le interazioni adesive in cellule mobili e immobili	888
Le caderine mediano le adesioni cellula-cellula nelle giunzioni aderenti e nei desmosomi	865	Le integrine trasmettono segnali tra le cellule e il loro ambiente tridimensionale	888
Le giunzioni strette sigillano le cavità del corpo e limitano la diffusione dei componenti di membrana	867	Il movimento cellulare dipende dalla regolazione dei processi di adesione e segnalazione mediati dall'integrina	889
Le integrine mediano le adesioni cellula-ECM nelle cellule epiteliali	870	Le connessioni tra l'ECM e il citoscheletro sono difettose nella distrofia muscolare	891
Le giunzioni comunicanti composte dalle connessine permettono il passaggio diretto di piccole molecole tra cellule adiacenti	871	Le IgCAM mediano l'adesione cellula-cellula nel tessuto nervoso e in altri tessuti	892
19.3 La matrice extracellulare I: la lamina basale	874	Il movimento dei leucociti nei tessuti è regolato da una precisa sequenza temporale di interazioni adesive	893
La lamina basale fornisce un elemento fondamentale per l'assemblaggio delle cellule in tessuti	874	19.6 I tessuti vegetali	895
La laminina, una proteina multiadesiva della matrice, facilita la formazione di legami crociati con i componenti della lamina basale	876	La parete della cellula vegetale è formata da lamine di fibrille di cellulosa in una matrice di glicoproteine	895
Il collagene di tipo IV forma foglietti ed è uno dei principali componenti strutturali della lamina basale	876	L'allentamento della parete cellulare permette la crescita della cellula vegetale	896
Il perlecano, un proteoglicano, intreccia i componenti della lamina basale e i recettori della superficie cellulare	878	Nelle piante superiori i plasmodesmi mettono direttamente in comunicazione il citosol di cellule adiacenti	897
19.4 La matrice extracellulare II: il tessuto connettivo e altri tessuti	879	Nelle piante sono state identificate solo alcune molecole di adesione	898
I collagene fibrillari sono le principali proteine fibrose dell'ECM dei tessuti connettivi	879	— Prospettive future	899
		■ VERIFICA DEI CONCETTI	900
		■ ANALISI DEI DATI	901
		■ BIBLIOGRAFIA	901

PARTE QUARTA • CRESCITA CELLULARE E SVILUPPO

20 REGOLAZIONE DEL CICLO CELLULARE DEGLI EUCARIOTI		che controllano la fosforilazione e la degradazione di proteine	908
20.1 Il ciclo cellulare e il suo controllo: una visione d'insieme	907	Sono stati usati diversi sistemi sperimentali per identificare e isolare le proteine che controllano il ciclo cellulare	910
Il ciclo cellulare consiste in una successione ordinata di eventi che portano alla replicazione della cellula	907	20.2 Il controllo della mitosi da parte delle cicline e dell'attività MPF	912
Il transito da una fase all'altra del ciclo cellulare è controllato da processi soggetti a regolazione,		Il fattore che promuove la maturazione (MPF) stimola la maturazione meiotica negli ovociti e la mitosi nelle cellule somatiche	912

La ciclina mitotica fu inizialmente identificata negli embrioni precoci di riccio di mare	914	Il passaggio del punto di restrizione dipende dalla fosforilazione della proteina Rb, un oncosoppressore	942
I livelli di ciclina B e l'attività chinastica del fattore che promuove la mitosi (MPF) variano in maniera coordinata negli estratti di uova di <i>Xenopus</i> in ciclo	915	La ciclina A è necessaria per la sintesi del DNA e la CDK1 per l'entrata in mitosi	943
Il complesso che promuove l'anafase (APC/C) controlla la degradazione delle cicline mitotiche e l'uscita dalla mitosi	917	Due tipi di inibitori dei complessi ciclina-CDK contribuiscono al controllo del ciclo cellulare nei mammiferi	944
20.3 La regolazione della chinasi ciclina-dipendente nel corso della mitosi	919	20.7 I punti di controllo nella regolazione del ciclo cellulare	945
I componenti dell'MPF sono conservati nell'evoluzione dagli eucarioti inferiori agli eucarioti superiori	920	La presenza di DNA non replicato impedisce l'ingresso in mitosi	948
La fosforilazione della subunità CDK regola l'attività chinastica dell'MPF	921	L'assemblaggio scorretto del fuso mitotico impedisce l'inizio dell'anafase	949
Le variazioni conformazionali indotte dal legame con la ciclina e dalla fosforilazione aumentano l'attività dell'MPF	922	L'appropriata separazione dei cromosomi fratelli è monitorata dalla rete di proteine che controllano l'uscita dalla mitosi	950
20.4 I meccanismi molecolari che regolano gli eventi mitotici	923	Il blocco del ciclo cellulare delle cellule con DNA danneggiato dipende dagli oncosoppressori	952
La fosforilazione delle lamine nucleari e di altre proteine promuove gli eventi precoci della mitosi	923	20.8 La meiosi: un tipo particolare di divisione cellulare	953
La separazione dei cromatidi fratelli dà inizio all'anafase	927	Le caratteristiche chiave che distinguono la meiosi dalla mitosi	953
La decondensazione dei cromosomi e il riasssemblaggio dell'involucro nucleare dipendono dalla defosforilazione dei substrati dell'MPF	930	La repressione delle cicline di G ₁ e una proteina chinasi specifica della meiosi promuovono la fase S premeiotica	956
20.5 Il controllo della fase S da parte del complesso ciclina-CDK e della ubiquitina-proteina ligasi	932	La ricombinazione e una subunità di coesina specifica per la meiosi sono necessarie per la segregazione dei cromosomi caratteristica della meiosi I	956
Una chinasi ciclina-dipendente (CDK) è di importanza fondamentale per l'ingresso in fase S di <i>S. cerevisiae</i>	933	Caratteristiche particolari di Rec8 regolano la sua scissione nella meiosi I e II	957
Tre cicline di fase G ₁ si associano con la CDK di <i>S. cerevisiae</i> per formare fattori che promuovono la fase S	933	In meiosi I il complesso della monopolina orienta i cinetocori dei cromatidi fratelli verso lo stesso polo	959
La degradazione dell'inibitore della fase S attiva la replicazione del DNA	936	La tensione esercitata sui microtubuli del fuso contribuisce al corretto attacco al fuso mitotico	959
Le cicline che regolano l'attività chinastica delle CDK di <i>S. cerevisiae</i> sono più di una e agiscono in fasi diverse del ciclo cellulare	937	— Prospettive future	960
La replicazione del DNA inizia solo una volta nel corso del ciclo cellulare per ogni origine	937	■ VERIFICA DEI CONCETTI	961
20.6 Il controllo del ciclo cellulare nelle cellule dei mammiferi	940	■ ANALISI DEI DATI	962
Il punto di restrizione delle cellule dei mammiferi è analogo al punto START dei lieviti	940	■ BIBLIOGRAFIA	962
Il passaggio delle cellule di mammifero attraverso le varie fasi del ciclo cellulare è regolato da diverse CDK e da diverse cicline	940	■ ESPERIMENTO CLASSICO 20.1	
L'espressione regolata di due classi di geni fa ritornare nel ciclo cellulare le cellule di mammifero in G ₀	941	<i>La biologia cellulare che viene dal mare: la scoperta delle cicline</i>	964
21 NASCITA, GENEALOGIA E MORTE DELLE CELLULE		21.1 Nascita delle cellule: cellule staminali, nicchie e genealogia	967
		Le cellule staminali originano sia cellule staminali sia cellule che si differenziano	968
		Le potenzialità differenziative si riducono progressivamente nel corso dello sviluppo	968

La genealogia cellulare di <i>C. elegans</i> è conosciuta nella sua interezza	970	Alcuni fattori trofici inducono l'inattivazione di un regolatore pro-apoptotico	1007
I mutanti eterocronici hanno fornito degli indizi sul controllo della genealogia cellulare	970	Il fattore di necrosi tumorale e altri segnali di morte ad esso imparentati promuovono l'uccisione delle cellule attivando le caspasi	1007
Le cellule staminali embrionali coltivate possono differenziarsi in diversi tipi cellulari	972	— Prospettive future	1009
Le cellule staminali adulte dei diversi tessuti animali sono associate a nicchie di mantenimento	974	■ VERIFICA DEI CONCETTI	1010
I meristemi sono le nicchie delle cellule staminali delle piante dopo che esse hanno terminato lo sviluppo	983	■ ANALISI DEI DATI	1011
		■ BIBLIOGRAFIA	1012
21.2 Specificazione del tipo cellulare nel lievito	984	22 BIOLOGIA MOLECOLARE DELLO SVILUPPO	
I fattori di trascrizione del tipo di coniugazione specificano il tipo cellulare	985	22.1 Gli eventi principali dello sviluppo	1016
I complessi MCM1 e α 1-MCM1 attivano la trascrizione genica	985	Le fasi iniziali dello sviluppo: dall'ovocita e dallo spermatozoo all'embrione precoce	1016
I complessi α 2-MCM1 e α 2-a1 reprimono la trascrizione	986	Mano a mano che l'embrione si sviluppa, i foglietti cellulari diventano tessuti e organi	1018
I feromoni inducono l'accoppiamento delle cellule α e a per originare un terzo tipo cellulare	986	I geni che regolano lo sviluppo sono il cardine dell'evoluzione	1018
21.3 Specificazione e differenziamento del muscolo	988	22.2 La gametogenesi e la fecondazione	1019
I somiti embrionali originano i mioblasti	988	Le cellule della linea germinale sono tutto quello che ereditiamo	1019
I geni della miogenesi furono identificati per la prima volta studiando i fibroblasti in coltura	988	La fecondazione unifica il genoma	1022
Due classi di fattori di regolazione agiscono di concerto per guidare la produzione di cellule muscolari	990	L'imprinting genomico controlla l'attivazione genica in base all'origine materna o paterna dei cromosomi	1025
Il differenziamento dei mioblasti è controllato sia positivamente sia negativamente	990	Due sono troppi: il cromosoma X viene regolato mediante compensazione del dosaggio	1026
I segnali cellula-cellula sono fondamentali per la determinazione e la migrazione dei mioblasti	992	22.3 La diversità cellulare e la strutturazione degli assi negli embrioni precoci dei vertebrati	1027
Le proteine di regolazione bHLH svolgono un ruolo anche nella formazione di altri tessuti	992	La segmentazione induce i primi eventi di differenziamento	1027
21.4 Regolazione della divisione cellulare asimmetrica	994	I genomi della maggior parte delle cellule somatiche sono completi	1029
Il cambiamento del tipo di coniugazione dipende dalla divisione cellulare asimmetrica	995	La gastrulazione crea molteplici strati di tessuto che diventano polarizzati	1030
Le proteine che regolano l'asimmetria sono localizzate alle estremità opposte dei neuroblasti in divisione di <i>Drosophila</i>	996	Gradienti di segnali possono indurre destini cellulari diversi	1031
21.5 La morte cellulare e la sua regolazione	1000	Antagonisti di segnale influenzano la determinazione dei destini cellulari e l'induzione tissutale	1033
La morte cellulare programmata avviene mediante apoptosi	1000	Una cascata di segnali distingue il lato sinistro da quello destro	1035
Le neurotrofine promuovono la sopravvivenza dei neuroni	1001	22.4 Il controllo della segmentazione del corpo: motivi ricorrenti e variazioni negli insetti e nei vertebrati	1038
In una via di attuazione dell'apoptosi si attiva una cascata di proteine dette caspasi	1003	Le fasi iniziali dello sviluppo di <i>Drosophila</i> sono un esercizio di velocità	1039
I regolatori pro-apoptotici consentono l'attivazione delle caspasi in assenza di fattori trofici	1006	Il controllo della trascrizione specifica l'asse antero-posteriore dell'embrione	1041

Inibitori della traduzione consolidano la strutturazione antero-posteriore	1042	Il sistema nervoso utilizza circuiti di trasmissione del segnale formati da molteplici neuroni	1079
La segmentazione degli insetti è controllata da una cascata di fattori di trascrizione	1044	23.2 I canali ionici voltaggio-dipendenti e la propagazione dei potenziali d'azione nelle cellule nervose	1080
La segmentazione dei vertebrati è controllata dall'espressione ciclica di geni regolatori	1047	L'ampiezza di un potenziale d'azione è vicina all' E_{Na}	1080
Le differenze tra i segmenti sono controllate dai geni <i>Hox</i>	1049	L'apertura e la chiusura sequenziali dei canali voltaggio-dipendenti per l' Na^+ e il K^+ generano i potenziali d'azione	1081
L'espressione dei geni <i>Hox</i> viene mantenuta mediante vari meccanismi	1052	I potenziali d'azione si propagano unidirezionalmente senza diminuire in ampiezza	1083
Lo sviluppo dei fiori comporta la sintesi regolata di fattori di trascrizione	1053	Le cellule nervose possono condurre molti potenziali d'azione in assenza di ATP	1083
22.5 La specificazione del tipo cellulare durante le prime fasi della neurogenesi	1056	Tutti i canali ionici voltaggio-dipendenti hanno struttura simile	1084
Gradienti di segnali e fattori di trascrizione specificano i tipi cellulari nel tubo neurale e nei somiti	1056	Le α -eliche S-4 sensibili al voltaggio si spostano in risposta a una depolarizzazione della membrana	1086
La maggior parte dei neuroni del cervello deriva da cellule situate all'interno del tubo neurale e migrate all'esterno	1059	Lo spostamento del segmento d'inattivazione del canale all'interno del poro aperto blocca il flusso ionico	1087
L'inibizione laterale mediata dalla via di trasmissione del segnale Notch induce il differenziamento dei precursori neurali	1059	La mielinizzazione aumenta la velocità di conduzione degli impulsi	1088
22.6 L'accrescimento e la strutturazione gli arti	1061	Negli assoni mielinici i potenziali d'azione "saltano" di nodo in nodo	1088
I geni <i>Hox</i> specificano le posizioni corrette per la formazione degli arti	1061	La glia forma le guaine mieliniche e contribuisce all'assemblaggio delle sinapsi	1089
Lo sviluppo degli arti dipende dall'integrazione di molteplici segnali extracellulari che agiscono in modalità a gradiente	1063	23.3 La comunicazione sinaptica	1093
I geni <i>Hox</i> controllano anche la strutturazione fine degli arti	1065	La formazione delle sinapsi richiede l'assemblaggio di strutture presinaptiche e postsinaptiche	1093
Sin qui, tutto bene	1066	I neurotrasmettitori vengono trasportati all'interno delle vescicole sinaptiche da proteine di antiporto protonico	1095
— Prospettive future	1067	Le vescicole sinaptiche caricate con le molecole di neurotrasmettitore si localizzano vicino alla membrana plasmatica	1096
■ VERIFICA DEI CONCETTI	1068	L'afflusso di Ca^{2+} induce il rilascio dei neurotrasmettitori	1096
■ ANALISI DEI DATI	1068	Una proteina che si lega al calcio regola la fusione delle vescicole sinaptiche con la membrana plasmatica	1098
■ BIBLIOGRAFIA	1069	La trasmissione del segnale a livello delle sinapsi viene interrotta dalla degradazione o dalla riassunzione dei neurotrasmettitori	1099
■ ESPERIMENTO CLASSICO 22.1	1072	I moscerini mutanti privi della dinamina non possono riciclare le vescicole sinaptiche	1099
<i>L'uso di mutazioni letali per studiare lo sviluppo</i>	1072	L'apertura di canali cationici acetilcolina-dipendenti provoca la contrazione muscolare	1099
23 LE CELLULE NERVOSE		Tutte e cinque le subunità del recettore nicotinico per l'acetilcolina contribuiscono alla formazione del canale ionico	1101
23.1 I neuroni e la glia: le unità strutturali del sistema nervoso	1076	Le cellule nervose prendono decisioni "tutto o nulla" per generare un potenziale d'azione	1102
Le informazioni fluiscono lungo i neuroni dai dendriti verso gli assoni	1076		
Le informazioni si propagano sotto forma di impulsi di corrente ionica chiamati potenziali d'azione	1077		
Il flusso di informazioni tra neuroni avviene attraverso le sinapsi	1078		

Anche le giunzioni comunicanti permettono ai neuroni di comunicare	1103	L'infiammazione è una risposta complessa a una lesione, che coinvolge l'immunità sia innata che adattativa	1143
23.4 Le cellule sensoriali: la vista, il tatto, l'udito, il gusto e l'olfatto	1104	L'immunità adattativa, la terza linea di difesa, è caratterizzata da specificità	1144
Nell'occhio sono presenti particolari cellule nervose sensibili alla luce	1104	24.2 Le immunoglobuline: struttura e funzione	1146
I vari tipi di occhi riflettono una differente storia evolutiva	1106	Le immunoglobuline hanno una struttura conservata che consiste di catene pesanti e leggere	1146
Le informazioni integrate provenienti da numerose cellule gangliari formano le immagini del mondo	1106	Esistono molteplici isotipi di immunoglobuline, ognuno con funzioni diverse	1147
I meccanorecettori rilevano il dolore, il calore, il freddo, lo sfioramento e la pressione	1109	Ogni linfocita B produce una particolare immunoglobulina con distribuzione clonale	1148
Cellule presenti nell'orecchio interno rilevano suoni e movimenti della testa	1110	I domini delle immunoglobuline hanno un caratteristico ripiegamento formato da due foglietti β stabilizzati da un ponte disolfuro	1150
I cinque sapori primari vengono percepiti in seguito alla stimolazione di cellule presenti in ciascun bottone gustativo	1112	La struttura tridimensionale delle molecole anticorpali è alla base della loro straordinaria specificità	1150
Un gran numero di proteine recettrici rileva le sostanze odorose	1114	La regione costante di un'immunoglobulina determina le sue proprietà funzionali	1151
23.5 La strada verso il successo: il controllo dell'allungamento e dell'orientamento degli assoni	1119	24.3 La generazione della diversità degli anticorpi e lo sviluppo dei linfociti B	1152
Il cono d'accrescimento è una struttura sensoriale provvista di motilità che agisce come sistema guida	1119	Un gene funzionale per una catena leggera richiede l'assemblaggio di segmenti genici V e J	1152
La mappa retino-tettale dimostrò un sistema ordinato di connessioni assoniche	1121	Il riarrangiamento del locus per la catena pesante coinvolge segmenti genici V, D e J	1155
Ci sono quattro famiglie di molecole segnale che agiscono come segnali guida degli assoni	1123	L'ipermutazione somatica permette la generazione e la selezione di anticorpi con affinità più elevate	1155
Anche alcuni regolatori dello sviluppo agiscono come segnali guida degli assoni	1128	Per la maturazione dei linfociti B è necessario un segnale proveniente da un recettore delle cellule pre-B	1157
Le molecole che fungono da segnali guida degli assoni causano cambiamenti di direzione del cono d'accrescimento	1129	Durante una risposta adattativa, i linfociti B passano dalla sintesi di Ig di membrana alla sintesi di Ig di secrezione	1157
— Prospettive future	1131	I linfociti B possono cambiare l'isotipo di immunoglobulina che sintetizzano	1159
■ VERIFICA DEI CONCETTI	1132	24.4 L'MHC e la presentazione dell'antigene	1160
■ ANALISI DEI DATI	1132	L'MHC determina la capacità di due individui appartenenti alla stessa specie, ma geneticamente diversi, di tollerare o rigettare trapianti	1161
■ BIBLIOGRAFIA	1133	L'attività letale delle cellule T citotossiche è specifica per l'antigene ed è soggetta a restrizione da MHC	1162
24 IMMUNOLOGIA		Linfociti T con proprietà funzionali diverse vengono guidati nel riconoscimento dell'antigene da due classi distinte di molecole MHC	1164
24.1 Panoramica dei meccanismi di difesa	1139	Le molecole MHC si legano ad antigeni peptidici e interagiscono con il recettore delle cellule T	1164
Gli agenti patogeni entrano nell'organismo attraverso diverse vie e si replicano in vari siti	1139		
I leucociti circolano in tutto il corpo e si stabiliscono nei tessuti e nei linfonodi	1139		
Le barriere meccaniche e chimiche costituiscono la prima linea di difesa contro gli agenti patogeni	1140		
L'immunità innata fornisce una seconda linea di difesa dopo che le barriere meccaniche e chimiche sono state superate	1141		

La presentazione dell'antigene è il processo mediante il quale frammenti proteici vengono complessati con i prodotti dell'MHC e vengono indirizzati verso la superficie cellulare	1167
La via delle molecole MHC di classe I presenta antigeni citosolici	1167
La via MHC di classe II presenta antigeni consegnati alla via endocitica	1169
24.5 Le cellule T, i recettori delle cellule T e lo sviluppo delle cellule T	1173
La struttura del recettore delle cellule T è simile alla struttura della porzione F(ab) di un'immunoglobulina	1173
I geni per il TCR vengono riarrangiati in modo simile ai geni per le immunoglobuline	1174
I recettori delle cellule T sono molto eterogenei e molti dei loro residui variabili sono codificati nei siti di giunzione tra i segmenti genici V, D e J	1175
La trasmissione del segnale mediata dai recettori specifici per l'antigene induce la proliferazione e il differenziamento dei linfociti T e B	1176
I linfociti T che hanno la capacità di riconoscere molecole MHC vanno incontro a un processo di selezione positiva e negativa	1178
Per la completa attivazione dei linfociti T sono necessari due tipi di segnale	1179
Le cellule T citotossiche possiedono il corecettore CD8 e sono specializzate nella lisi cellulare	1179
I linfociti T producono una serie di citochine che forniscono segnali ad altre cellule immunitarie	1180
I linfociti T CD4 vengono suddivisi in tre classi principali in base alle citochine che sintetizzano e ai marcatori di superficie che esprimono	1181
I leucociti si muovono in risposta a segnali chemiotattici forniti dalle chemochine	1182
24.6 La cooperazione tra cellule del sistema immunitario nella risposta adattativa	1183
I recettori simili a Toll rilevano una varietà di configurazioni macromolecolari derivate da agenti patogeni	1183
La stimolazione dei recettori simili a Toll porta all'attivazione delle cellule di presentazione dell'antigene	1185
La produzione di anticorpi ad alta affinità richiede la collaborazione tra linfociti B e T	1185
I vaccini conferiscono immunità contro vari agenti patogeni	1187
— Prospettive future	1188
■ VERIFICA DEI CONCETTI	1189
■ ANALISI DEI DATI	1190
■ BIBLIOGRAFIA	1190
■ ESPERIMENTO CLASSICO 24.1 <i>Due geni diventano uno: il riarrangiamento somatico dei geni per le immunoglobuline</i>	1192
25 IL CANCRO	
25.1 Le cellule tumorali e l'insorgenza del cancro	1196
Le cellule tumorali metastatiche sono invasive e possono diffondersi	1197
In genere il cancro insorge in cellule in fase di crescita	1198
Le cellule staminali tumorali possono essere una popolazione minoritaria	1199
La crescita tumorale richiede la formazione di nuovi vasi sanguigni	1200
Mutazioni specifiche trasformano cellule in coltura in cellule tumorali	1201
Il modello a "lesioni multiple" dell'induzione del cancro è confermato da diversi tipi di prove sperimentali	1203
Nei carcinomi del colon è possibile identificare mutazioni oncogeniche successive	1205
L'analisi delle configurazioni dell'espressione genica mediante DNA microarray può evidenziare piccolissime differenze tra cellule tumorali	1207
25.2 Le basi genetiche del cancro	1208
Le mutazioni che portano a un incremento di funzione convertono i proto-oncogeni in oncogeni	1209
I virus che causano il cancro contengono oncogeni o proto-oncogeni cellulari attivati	1210
Le mutazioni che portano alla perdita della funzione dei geni oncosoppressori sono oncogeniche	1212
Le mutazioni ereditarie dei geni oncosoppressori aumentano il rischio di cancro	1213
Molte forme di cancro sono associate ad anomalie di vie di trasmissione del segnale che controllano lo sviluppo	1214
25.3 Le mutazioni oncogeniche di proteine che promuovono la crescita	1217
Le oncoproteine recettrici possono promuovere la proliferazione cellulare in assenza di fattori di crescita esterni	1217
Le proteine virali che attivano recettori per i fattori di crescita agiscono da oncoproteine	1218
Molti oncogeni codificano proteine costitutivamente attive che intervengono nella trasduzione di segnali	1219
La produzione inappropriata di fattori di trascrizione nucleari può indurre la trasformazione cellulare	1222
La biologia molecolare sta modificando gli approcci terapeutici al cancro	1223
25.4 Le mutazioni che causano difetti dei sistemi che inibiscono la crescita e controllano il ciclo cellulare	1225

Le mutazioni che promuovono il passaggio non regolato dalla fase G ₁ alla fase S sono oncogeniche	1226	Gli agenti cancerogeni inducono il cancro danneggiando il DNA	1232
Le mutazioni che causano la perdita della funzione di proteine che rimodellano la cromatina contribuiscono all'oncogenesi	1227	Alcuni agenti cancerogeni sono stati associati a specifiche forme di cancro	1232
La perdita della funzione della proteina p53 abolisce il sistema di controllo dei danni del DNA	1228	I difetti dei sistemi di riparazione del DNA possono indurre il cancro	1234
I geni che codificano proteine apoptotiche possono agire come proto-oncogeni o geni oncosoppressori	1230	L'espressione della telomerasi contribuisce all'immortalizzazione delle cellule tumorali	1236
L'inefficacia dei sistemi di controllo del ciclo cellulare spesso rende aneuploidi le cellule tumorali	1230	— Prospettive future	1239
25.5 Gli agenti cancerogeni e i geni <i>caretaker</i> nell'induzione del cancro	1231	■ VERIFICA DEI CONCETTI	1239
		■ ANALISI DEI DATI	1240
		■ BIBLIOGRAFIA	1242
		Glossario	1245
		Indice analitico	1269

